

---

## FATORES RELACIONADOS AO DESUSO DO CAPTOPRIL E SEU USO PARA TRATAR TUMORES

---

Magdal da Silva Rodrigues, Taygoro Ribeiro Alves Oliveira, Wilson de Oliveira Martins Junior,  
Álvaro Paulo Silva Souza  
Faculdade Estácio de Sá de Goiás (FESGO)  
E-mail correspondência: alvaro.farmaceutico@hotmail.com

### RESUMO

*A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um grave problema de saúde pública. De acordo com a OMS em 2013, cerca de 9,4 milhões de óbitos ocorreram em decorrência dessa doença. Na maioria das vezes a hipertensão se apresenta de forma assintomática e que pode ser desenvolvida por vários fatores. O captopril, fármaco da classe dos iECA foi por muito tempo considerado padrão ouro para tratamento da HAS sendo utilizado desde a sua descoberta na década de 60. A partir de 2003 o captopril começa a ser substituído por outros fármacos de outras classes de anti-hipertensivos. Este artigo fez uma revisão bibliográfica em artigos, livros e revistas, para compreender melhor a diminuição do uso do captopril como anti-hipertensivo e seu potencial terapêutico para outras patologias. O desuso do captopril foi incentivado pelos diversos efeitos colaterais e interações medicamentosas. Fármacos de outras classes de anti-hipertensivos, como a losartana, apresentam eficiência e segurança até melhores que o captopril. Antes mesmo da diminuição do uso do captopril, diversos autores demonstraram sua possível atividade antitumoral em diversos tipos de tumores.*

*PALAVRAS-CHAVE: Hipertensão. Enzima conversora de angiotensinogênio. Carcinoma.*

### INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um grave problema de saúde pública em todo mundo. É uma doença complexa, na maioria das vezes assintomática e que pode ser desenvolvida por vários fatores, como: condições genéticas, obesidade, diabetes, excesso na utilização de cloreto de sódio na

alimentação, idade, etnia, alcoolismo e tabagismo (WATANABE; CASARINI, 2015). Além disso, a HAS é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, podendo comprometer os rins, provocar acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio e alterações na circulação vascular periférica (CAMPBELL et al., 2015).

Segundo a Organização Mundial de Saúde

em 2013, houve cerca de 17 milhões de óbitos em decorrência de doenças cardiovasculares e isso corresponde a quase um terço de todos os óbitos no mundo. Destes 17 milhões de óbitos, a HAS é responsável por cerca de 9,4 milhões. Além disso, a HAS é responsável por 45% dos óbitos decorrentes de doenças cardíacas e 51% por AVC. No Brasil, a prevalência da HAS está entre 22% a 44% para pessoas adultas, mais de 50% em pacientes com idade entre 60 e 69 anos e 75% acima dos 70 anos. Em 2007 no Brasil, houve 308.466 óbitos relacionados a doenças circulatórias decorrentes da HAS (ZATTAR et al., 2013).

De acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010a), a HAS é caracterizada e diagnosticada quando a pressão arterial (PA) possui os parâmetros da pressão sistólica igual ou superior a 140mmHg e a diastólica igual ou superior a 90mmHg. Quando diagnosticada, o tipo de terapia é escolhido dependendo do tipo e intensidade do risco cardiovascular e o tipo de dano seja em órgão ou doença cardiovascular já instalada (DBH, 2010a).

Após o diagnóstico da HAS, o tratamento medicamentoso é escolhido pelo médico a partir das várias classes de anti-hipertensivos disponíveis no mercado dependendo do grau e severidade da doença e características do paciente. Atualmente existem 10 classes de anti-hipertensivos sendo os diuréticos, inibidores adrenérgicos, agonistas alfa-2 centrais, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores alfa-1 adrenérgicos, vasodilatadores diretos, bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II (BRA) e inibidor direto da renina (DBH, 2010b; BRASIL, 2014).

Com a descoberta do captopril na década de 60, essa classe de anti-hipertensivo foi utilizada em larga escala pela população. Em 2003 a Organização Mundial de Saúde e a Sociedade Internacional de

Hipertensão, publicaram um artigo de orientações para tratamento da hipertensão, onde neste foi recomendado que o captopril fosse substituído pelo lisinopril, como fármaco representante do grupo dos iECA. No cenário exposto, pouco é discutido na literatura sobre o histórico e a diminuição da utilização do captopril e aumento da utilização de outras classes terapêuticas, como os bloqueadores de receptor AT1 na hipertensão arterial. Com o desuso do captopril para tratar hipertensão, estudos estão sendo realizados com o captopril para identificar novas aplicações para tratar outras doenças que não à hipertensão. Além disso, vários autores sugerem que o captopril poderia ser utilizado para o tratamento de tumores (BESSELING et al., 2004; ATTOUB et al., 2008; IÑIGO et al., 2009).

Portanto, diversos trabalhos têm apontado que os iECA, especificamente o captopril é um excelente fármaco hipotensor, considerado até hoje como medicamento padrão ouro desta classe (GONÇALVES et al., 2012), é de grande importância um melhor conhecimento sobre a diminuição do uso desse fármaco como agente anti-hipertensivo, e assim, com seu desuso novas aplicações para tratar outras patologias. Desta forma, a proposta do trabalho é avaliar as razões no qual fizeram com que o iECA padrão ouro, captopril, teve seu uso reduzido e/ou substituído por fármacos anti-hipertensivos de outras classes e a possibilidade da sua utilização para tratar outras doenças.

#### UTILIZAÇÃO DO CAPTOPRIL COMO ANTI-HIPERTENSIVO

O Captopril, chamado pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) de (2S)-1-[(2S)-2-metil-3-sulfanilpropanoíl]pirrolidina-2-carboxílico é uma pequena molécula com fórmula molecular C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S (Figura 1), que possui um peso molecular de 21,7 kilodalton (kDa) (WISHART et al., 2006).

Desde a sua descoberta em (1960) pelo médico e

farmacologista brasileiro Sérgio Ferreira a partir do veneno de uma cobra (*Bothrops jararaca*), os iECA foram utilizados em larga escala pela população como opção terapêutica (SMITH; VANE, 2003). Os fármacos dessa classe exercem sua função hipotensora inibindo a transformação de angiotensina I em II do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O primeiro medicamento

a ser lançado no mercado dessa classe terapêutica foi o captopril, há 36 anos, introduzido para o tratamento da hipertensão arterial. O captopril é indicado em crises moderadas a severas da hipertensão maligna (VELASCO-CORNEJO; MARTIN; FRANCO, 1995; TAVARES; KOHLMANN JR, 1998).

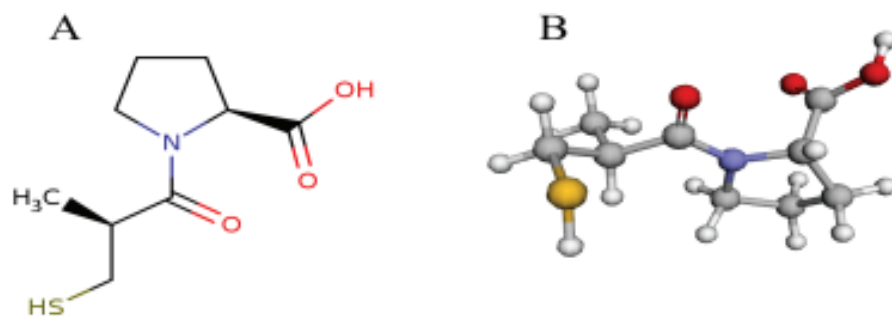


Figura 1. A) Geometria molecular; B) E modelo molecular do Captopril. Imagens retiradas do portal DrugBank Fonte: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01197#identification>

Apesar do principal mecanismo de ação do captopril ser a inibição da ECA, outros fatores podem estar envolvidos neste mecanismo. Segundo Mitra e Singh (1998) além de atuar inibindo a conversão da angiotensina I em II, o captopril exerce vasodilatação dependente do endotélio através do sequestro do ânion superóxido. Além disso, o captopril é capaz de prevenir acúmulos de colágeno e de matriz extracelular (pela inibição das metaloproteinases 2 e 9), ser um captador de radicais livres, atuar como um antioxidante e inibidor de proteases, características estas dadas a partir do grupo tiol de sua estrutura química. Além desses mecanismos os estudos de Deddish et al., 1998 e Ferreira et al., 2012 sugerem que os iECA atue diminuindo a degradação de bradicinina na cascata do Sistema Renina Angiotensina (SRA). A bradicinina é considerada um potente vasodilatador periférico, atuando, portanto, como auxiliar na diminuição da Pressão Arterial (P.A) (REDDY; BASKARAN; MOLTENI, 1995; SMITH; VANE, 2003; KAST; HALATSCH 2012).

#### REDUÇÃO DO USO COMO AGENTE ANTI-HIPERTENSIVO

Por muito tempo, o captopril foi considerado o medicamento padrão ouro para tratar hipertensão, falha

cardíaca e doenças cardiovasculares (PENG et al., 2005). Embora seja considerado como padrão ouro para tratar hipertensão, sua utilização vem diminuindo nas duas últimas décadas, e a partir de 2003 sua prescrição entrou em desuso. Este fato se dá principalmente pelos efeitos colaterais promovidos pelo seu uso, tais como; reações dermatológicas (erupções cutâneas, urticária e artralgia); reações cardiovasculares (hipotensão, taquicardia e angina); reações gastrointestinais (disgeusia); reações hematológicas (eosinofilia, neutropenia, agranulocitose, anemia, pancitopenia e trombocitopenia); reações imunológicas (edema angioneurótico); reações respiratórias (tosse persistente); e reações renais (insuficiência renal, síndrome nefrótica e nefrítica, poliúria e dano renal) (DEF 2015). Somado aos efeitos colaterais as diversas interações medicamentosas também contribuem para que os pacientes abandonem o tratamento (GONÇALVES et al., 2012).

Através do banco de dados de bioinformática e quimioinformática, DrugBank (WISHART et al.; 2006) foi verificado que o fármaco captopril pode interagir com outros 624 fármacos, quando utilizados concomitantemente. Destas interações medi-

camentosas, podemos citar em geral; i) aumento ou diminuição da atividade hipotensora do captopril; ii) aumento ou diminuição da concentração plasmática dos fármacos utilizados juntamente com o captopril; iii) aumento da atividade hipercalêmica do captopril;

iv) aumento do risco e severidade dos efeitos co-laterais causados pelo captopril, dentre outros. A tabela 1 demonstra alguns exemplos de interações medicamentosas do captopril com outros fármacos e os efeitos dessas interações.

Tabela 1. Exemplos de interações do Captopril com outros fármacos e seus efeitos.

<b>Interações medicamentosas</b>	<b>Efeito das interações</b>
Captopril + Ardeparina	Aumento da atividade hipercalêmica do captopril
Captopril + Ácido Acetilsalicílico	Aumento do risco e severidade dos efeitos adversos do captopril
Captopril + Promazine	O metabolismo do captopril é diminuído
Captopril + Sildenafil	Aumento da concentração plasmática de sildenafil
Captopril + Barbitona	Aumento da atividade hipotensora do captopril

Além dos efeitos negativos do captopril descritos acima, outro fator importante que contribuiu consideravelmente para o seu desuso foi a demonstração por diversos autores que outras classes de anti-hipertensivos são tão eficientes quanto o captopril para tratar hipertensão. Segundo a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, os bloqueadores dos receptores AT1 de angiotensina II (BRA II) são equiparados em eficiência aos iECA na redução de eventos coronarianos, além de possuir um efeito cerebrovascular protetor muito superior. Os BRA II, como por exemplo, a losartana, oferece uma menor taxa de mortalidade e morbidade cardiovasculares, possui efeito benéfico em insuficiência cardíaca congestiva, são mais potentes em relação à proteção contra acidente vascular cerebral (AVC) e são nefroprotetores principalmente em pacientes com diabetes tipo II com doença renal já estabelecida, além de não apresentarem a tosse seca como efeito colateral e apresentarem menos interações medicamentosas (SEHN et al., 2003). Pitt e colaboradores em 1997 realizaram um estudo chamado de ELITE onde verificaram vantagens na segurança e eficácia da losartana no tratamento da insuficiência cardíaca quando comparada com o capto-

pril. Para isso, os autores utilizaram 722 pacientes com idade igual ou superior a 65 anos, onde foram divididos em dois grupos; grupo I tratados com losartana e grupo II tratados com captopril. No final do estudo, verificaram que nenhum paciente tratado com losartana interrompeu o tratamento devido aos efeitos colaterais em comparação com 14 pacientes tratados com captopril. Além disso, o tratamento com losartana foi associado com uma mortalidade menor do que a encontrada com o captopril, cerca de 50% menos mortes.

**UTILIZAÇÃO DO CAPTOPRIL NO TRATAMENTO DE TUMORES**

Bem antes do desuso do captopril, Lever et al., (1998) já haviam demonstrado que experimentos em animais sugeriram que inibidores da enzima conversora de angiotensina I apresentavam efeitos protetores contra o câncer. Para validar esta informação em humanos, os autores realizaram um estudo retrospectivo epidemiológico utilizando 5207 pacientes e sugeriram que a incidência de câncer e mortes pelo câncer são bem menores em pacientes hipertensos que faziam uso de inibidores de ECA, quando comparados com pacientes que utilizavam outros anti-hipertensivos.

Assim, Besseling et al., (2004), Attoub et al., (2005), Iñigo et al., (2009), Kast; Halatsch (2012) demons-traram em seus estudos a eficácia dos inibidores de ECA,

como o captopril, para tratar diferentes tipos de tumores (Tabela 2).

Tabela 2. Estudos do efeito do captopril no tratamento alguns tipos de tumores.

Tipo de câncer	Eficácia com o uso de captopril	Referências
Carcinoma renal	Redução no desenvolvimento do tumor	Hii et al., 1998
Tumor de pulmão e metástase	Redução em 58% no crescimento tumoral e 50% da metástase dos linfonodos	Attoub et al., 2008
Melanoma	Redução de 60% no crescimento do tumor	Besseling et al., 2004
Leucemia	Aumento da taxa de apoptose	Iñigo et al., 2009
Leucemia mielóide	Inibição da proliferação celular	Chisi et al., 2000
Câncer renal	Inibe significativamente o crescimento tumoral	Miyajima, Asano, Hayakawa2001
Metástase Hepática de tumor colorretal	Redução do volume/crescimento tumoral	Neo et al., 2007
Carcinoma e metástase de pulmão	Reduz crescimento tumoral	Prontera et al.,1999

Iñigo et al., (2009) demonstraram que o captopril foi capaz de inibir o crescimento celular através da diminuição da expressão do gene c-myce aumentando a taxa de apoptose de células leucêmicas. Attoub et al. (2008) demonstraram que camundongos enxer-tados com células pulmonares de humanos altamente tumorigênicas quando tratados diariamente com cap-topril por três semanas, tiveram uma diminuição de mais de 50% do crescimento do tumor e metástase, quando comparados com o grupo de camundongos controle. Em outro estudo, Besseling et al. (2004) demonstraram em um modelo de camundongo com xenoenxerto de melanoma humano, que o tratamento com captopril diminuiu em 60% o crescimento do tu-mor, quando comparados com grupo controle.

Os resultados obtidos com o captopril para tratar

diferentes tumores em modelo experimental de ca-mundongos, foram tão animadores e promissores que Jones e colaboradores (2004), em testes clí-nicos de fase II, utilizaram 50 pacientes com cada um tendo um tipo de tumor. Estes pacientes foram submetidos a um tratamento utilizando marimasta-te (inibidor de angiogênese e metástase), captopril e fragmin (anticoagulante) e demonstraram que pa-cientes com tumor renal tiveram uma resposta par-cial ao tratamento e outros pacientes tiveram um período prolongado da doença estabilizada.

Portanto, vários estudos mostram resultados animadores em relação à ação antitumoral promo-vida pelo captopril. Embora estes resultados sejam positivos, ainda é desconhecido o exato mecanis-mo em que o captopril desempenha seus efeitos, e

mais testes serão necessários para consolidar estas características e que talvez em um futuro próximo, o captopril possa ser utilizado em conjunto com outros medicamentos antitumorais para tratar diferentes tipos de tumores.

#### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O captopril, fármaco da classe dos iECA é o medicamento escolhido para tratar hipertensão, doenças cardiovasculares e como protetor renal. Com a descoberta de novos anti-hipertensivos com menos efeitos colaterais e interações medicamentosas, o captopril é cada vez menos prescrito pelos médicos.

Utilizando o banco de dados DrugBank, foi demonstrado que o captopril interage com 624 fármacos. Estas interações em sua maioria são negativas, onde há um efeito sinérgico do efeito hipotensor ou aumento dos riscos e efeitos adversos do captopril. A partir das diversas interações medicamentosas e efeitos colaterais do captopril, a losartana começou a ser utilizada como substituto. Além de a losartana ser eficiente para tratar a HAS, possui eficiência maior do que o captopril em evitar AVC se de oferecer menos efeitos colaterais quando comparado com o captopril.

Apesar do desuso do captopril, vários trabalhos demonstraram através de modelo experimental, que o captopril foi capaz de diminuir o crescimento, diminuir a expansão celular, induzir aumento da taxa de apoptose das células tumorais e reduzir o número de metástases.

É necessário um estudo com maior número de pacientes para concretizar o uso do captopril como coadjuvante para tratamento de tumores, além de identificar o mecanismo com que o captopril exerce sua função antitumoral.

#### REFERÊNCIAS

ATTOUB, S.; GABEN, A. M.; AL-SALAM, S.; AL SULTAN, M. A. H.; JONH, A.; NICHOLLS, M. G.; MESTER, J.; PETROIANU, G. Captopril as a Potential Inhibitor of Lung Tumor Growth and Metastasis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1138: 65-72, 2008.

BESSELING, R. J. G.; RUERS, T. J. M.; KRATAS, A. A.; POELEN, G. J. M.; RUITER, D. J.; WAAL, R. M. W.; WESTPHAL, J. R. Anti-tumor activity of a combination of plasminogen activator and captopril in a human melanoma xenograft model.

*International Journal of Cancer* Volume 112, Issue 2, pages 329–334, 1 November 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 128 p.:il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 37).

CAMPBELL, N. R. C.; LACKLAND, D. T.; LISHENG, L. Z.; XIN-HUA; N.; Peter. M; NIEB- YLSKI, M. L. The World Hypertension League: where now and where to in salt reduction. *CardiovascDiagnTher*:5(3):238-242, 2015.

CHISI, J. E.; BRISCOE, C. V.; EZAN, E.; GENET, R.; RICHES, A. C.; WDZIECZAK-BAKALA, J. Captopril inhibits in vitro and in vivo the proliferation of primitive haematopoietic cells induced into cell cycle by cytotoxic drug administration or irradiation but has no effect on myeloid leukaemia cell proliferation. *British Journal of Haematology*, 109, 563±570 2000.

DBH. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI. Capítulo 4. Decisão Terapêutica e Metas. Janeiro/ Fevereiro/Março de 2010a. Ano 13, Volume 13, Número 1.

DBH. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI. Capítulo 6. Tratamento Medicamentoso. Janeiro/ Fevereiro/Março de 2010b. Ano 13, Volume 13, Número 1.

DEDDISH, P. A.; MARCIC, B.; JACKMAN, H.L.; WANG, H.; SKIDGEL, R.A.; ERDÖS, E.G. N-domain-specific substrate and C-domain inhibitors of angiotensin-converting enzyme: angiotensin-(1-7) and keto-ACE. *Hypertension*. 1998;31:912–7.

DEF 2015: dicionário de especialidades farmacêuticas. 29.ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2000. p.34.

FERREIRA, A.J.; MURÇA, T.M.; FRAGA-SILVA, R. A.; CASTRO, C. H.; RAIZADA, M.; SANTOSR. New cardiovascular and pulmonary therapeutic strategies based on the Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/mas receptor axis. *Int J Hypertens.* 2012;2012:147825.

GONÇALVES, L. V.; DUTRA, M. A.; SOUZA, B. S. O.; SANTILIANO, F. C.; ALMEIDA, B. R. comparação da resposta terapêutica diante da administração dos medicamentos captopril e losartanapotássica em paciente com hipertensão - relato e estudo de caso clínico farmacológico. *ENCICLOPÉDIA BIOSFERA*, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.8, N.14; p. 1 5 2 6 2012.

HIL, S-I.; NICOL, D. L.; GOTLEY, D. C.; THOMPSON, L. C.; GREEN, M. K.; JONSSON, J. R. Captopril inhibits tumour growth in a xenograft model of human renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer*, 77(6), 880-883, 1998.

IÑIGO, S. I.; LÓPEZ-JORGE, C. E.; GÓMEZ-CASARES, M. T.; CASTELLANO, A. L.; CABRERA, P. M.; BRITO, J. L.; CABRERA, A. S.; LABARTA, T. M. Induction of apoptosis in leukemic cell lines treated with captopril, trandolapril and losartan: A new role in the treatment of leukaemia for these agents. *Leukemia Research*, 33 810–816, 2009.

JONES, P. H.; CHRISTODOULOS, K.; DOBBS, N.; THAVASU, P.; BALKWILL, F.; BLANN, A. D.; CAINE, G. J.; KUMAR, S.; KAKKAR, A. J. Combination antiangiogenesis therapy with marimastat, captopril and fragmin in patients with advanced cancer. *British Journal of Cancer*, 91, 30 – 36, 2004.

KAST, R. E.; HALATSCH, M. E. Matrix Metalloproteinase-2 and -9 in Glioblastoma: A Trio of Old Drugs—Captopril, Disulfiram and Nelfinavir—Are Inhibitors with Potential as Adjunctive Treatments in Glioblastoma. *Archives of Medical Research* 43 (2012) 243e247.

LEVER, A. F.; HOLE, D. J.; GILLIS, C. R.; MCCALLUM, I. R.; MCINNES, G. T.; MACKINNON,

P. L.; MEREDITH, P. A.; MURRAY, L. S.; REID, J. L.; ROBERTSON, J. W. Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer? *Lancet*. Jul 18;352(9123):179-84, 1998.

MITTRA, S.; SINGH, M. Possible mechanism of captopril induced endothelium-dependent relaxation in isolated rabbit aorta. *MolCellBiochem.* 1998 Jun;183(1-2):63-7.

MIYAJIMA, A.; ASANO, T.; HAYAKAWA, M. Captopril restores transforming growth factor- $\beta$  type II receptor and sensitivity to transforming growth factor  $\beta$  in murine renal cell cancer cells. *The journal of urology*. Vol. 165, 616–620, February, 2001

NEO, J. H.; MALCONTENTI-WILSON, C.; MURALIDHARAN, V.; CHRISTOPHI, C. Effect of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in a mouse model of colorectal cancer liver metastases. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22; 577–584, 2007.

PENG, H.; CARRETERO, O. A.; VULJAJ, N.; LIAO, T. D.; MOTIVALA, A.; PETERSON, E. L.; RHALEB, N. E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: a new mechanism of action. *Circulation*. Oct 18;112(16):2436-45. Epub 2005 Oct 10, 2005.

PITT, B.; SEGAL, R.; MARTINEZ, F. A.; MEURERS, G.; COWLEY, A. J.; THOMAS, I.; DEEDWANIA, P. C.; NEY, D. E.; SNAVELY, D. B.; CHANG, P. I. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. Mar 15;349(9054):747-52, 1997.

PRONTERA, C.; MARIANI, B.; ROSSI, C.; POGGI, A.; ROTILIO, D. Inhibition of gelatinase A (MMP-2) by batimastat and captopril reduces tumor growth and lung metastases in mice bearing Lewis lung carcinoma. *Int J Cancer*, May 31;81(5):761-6, 1999.

REDDY, M. K.; BASKARAN, K.; MOLTENI, A. Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme Modulate Mitosis and Gene Expression in Pancreatic Cancer Cells (43942). *ProcSocExpBiol Med.*1995 Dec;210(3):221-6.

SEHN, R.;CAMARGO, A. L.;HEINECK, I.;FERREIRA, M. B. C. C. Interações medicamentosas potenciais emprescrições de pacientes hospitalizados. *Infarma*, v.15, nº 9-10, (Set/Out 2003).

SMITH, C.; VANE, J. R. The Discovery of Captopril. *Federation of American Societies for Experimental Biology*, Vol 17, No 2, 788-789, 2003.

TAVARES, A.; KOHLMANN, O. J. Tratamento da crise hipertensiva. *HiperAtivo*, Vol 5, No 2, Abril/Junho de 1998.

VELASCO-CORNEJO, I. F.; MARTIN, L. C.; FRANCO, R. J. S. Eficácia e tolerabilidade da associação captopril + hidroclorotiazida no tratamento da hipertensão arterial leve a moderada. *Estudo Multi-cêntrico. ArqBrasCardiol*, volume 64 (nº 6), 571-575, 1995.

WATANABE, I. K. M.; CASARINI, D. E. Sistema Renina Angiotensina, Novas Evidênciasna Fisiopatologia da Hipertensão: Importância para a Prática Clínica. *Rev SocCardiol Estado de São Paulo* 2015;25(1): 14-8.

WHO. World Health Organization. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. 2013.

WISHART, D. S.; KNOX, C.; GUO, A. C.; SHRIVASTAVA, S.; HASSANALI, M.; STOTHARD, P.; CHANG, Z.; WOOLSEY, J. DrugBank: a comprehensive resource of in silico drug discovery and exploration. *NucleicAcids Res.* 2006 Jan 1;34 (Databaseissue):D668-72. 16381955.

ZATTAR, L. C.; BOING, A. F.; GIEHL, M. W. C.; D'ORSI, E. Prevalência e fatores associados à pressão arterial elevada, seu conhecimento e tratamento em idosos no sul do Brasil. *Cad. SaúdePública*, Rio de Janeiro, 29(3):507-521, mar, 2013.